Über das

# Bis - Thiopyrin und das Thio - Antipyrin.

---

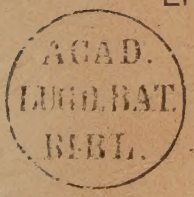
## Inaugural - Dissertation

der

hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde




vorgelegt von

**Otto Rademacher**

aus Hamburg.

**Rostock**
Carl Hinstorffs Buchdruckerei
1903.

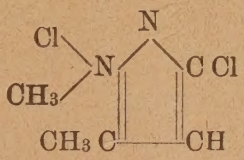
Referent: Herr Prof. Dr. A. Michaelis.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

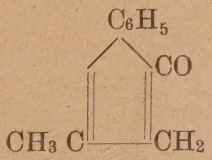
# Einleitung.

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Antipyrin erhielten A. Michaelis und H. Röhmer[1] das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols oder das Antipyrinchlorid




und als Nebenprodukt unter Abspaltung von Chlormethyl das 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol selbst.

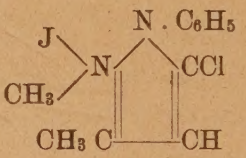
Als alleiniges Produkt erhielten sie das Phenylmethylchlorpyrazol[2] durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das von Knorr durch Kondensation von Phenylhydrazin mit Acetessigester erhaltene 1 Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon.[3]



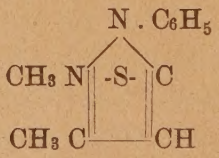

1) Ber. XXXI, 2907.
2) Ber. XXXI, 2907.
3) Ann. 238, 150.

Der Sauerstoff des Pyrazolons tritt mit einem Wasserstoffatom aus, und es tritt ein Chloratom an das Kohlenstoffatom in 5-Stellung.

Diese Verbindungen wurden von A. Michaelis und R. Pasternack[1] weiter untersucht. Durch Erhitzen des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols mit Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr auf 100—110° entstand das dem Antipyrinchlorid entsprechende Jodmethylat.




Dieses Jodmethylat oder auch das Chlormethylat benutzten A. Michaelis und H. Bindewald zur Darstellung des Thiopyrins



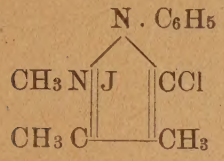

indem sie eine alkoholische Lösung von Kaliumsulfhydrat auf das Halogenmethylat einwirken liessen:

$$C_{11}H_{12}N_2X_2 + 2\,KSH = C_{11}H_{12}N_2S + 2\,KX + H_2S.$$

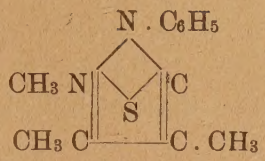
Ein höheres Homologes, das Methylthiopyrin, erhielt W. Moeller,[2] indem er von dem Jodmethylat das 1-Phenyl-3-4-dimethyl-5-chlorpyrazols ausging, welches A. Michaelis und U. Voss[3] aus dem

1) Ber. XXXII, 2398.
2) Inaug. Diss. Rostock, 1903, S. 15.
3) Ber. XXXIV. 1301.

1-Phenyl-3-4-dimethylpyrazolon von L. Knorr und A. Blank[1] darstellten:

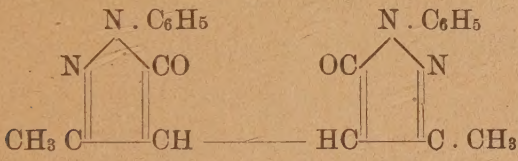


Jodmethylat des 1-Phenyl-3,4-dimethyl-5-chlorpyrazols.



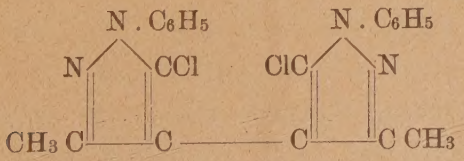
Methylthiopyrin.

In nachfolgender Abhandlung soll nun gezeigt werden, wie man zu ähnlichen Verbindungen mit zwei Pyrazolringen gelangen kann. Ich ging zu diesem Zweck von dem Bis-1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon aus



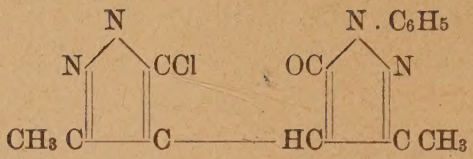
welches Knorr[2] durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Acetessigester erhielt.

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf dieses Pyrazolon erhielt ich zwei Chlorpyrazole, indem entweder beide Sauerstoffatome oder nur eins derselben mit je einem Wasserstoffatom austrat.



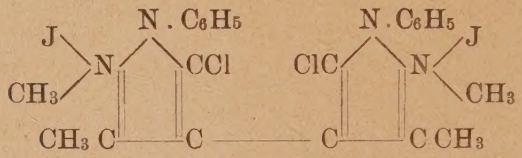
Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol

1) Ber. XVII, 2050.
2) Ann. 238, 167.

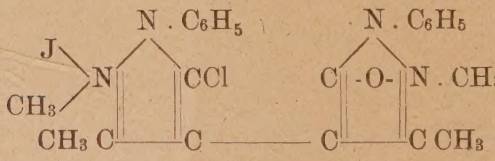


1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-5-Pyrazolon.

Durch Erhitzen mit Jodmethyl im Rohr auf 100 bis 110° entstanden aus diesen Chlorpyrazolen die Jodmethylate, und zwar zeigte es sich hier, dass bei dem Phenylmethylchlorpyrazol - Pyrazolon sich zugleich eine $CH_3$ Gruppe an das Stickstoffatom des Pyrazolonringes addierte, sodass ein vollständiger Antipyrinring entstand. Dies wurde dadurch bewiesen, dass beim Abspalten des Halogens mittels alkoholischer Kalis das Bisantipyrin erhalten wurde:



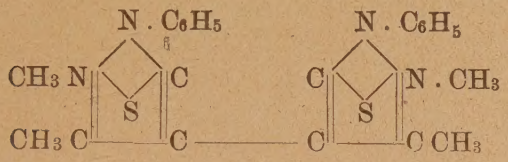
Jodmethylat des Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.



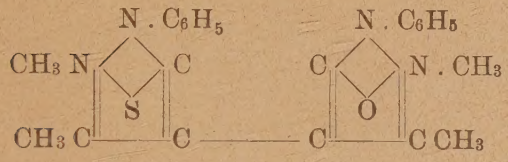
Jodmethylat des
1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-Antipyrins.

Auf diese Jodmethylate liess ich in alkoholischer Lösung Kaliumsulfhydrat einwirken. Unter Abscheidung von Jod- und Chlorkalium und Entwicklung

von Schwefelwasserstoff wurde hierbei alles Halogen durch Schwefel ersetzt, und ich gelangte zu nachstehenden beiden Thiopyrinen:



Bis-1-phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol
oder Bisthiopyrin.

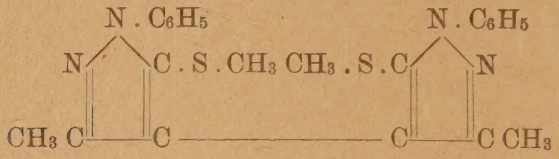


1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thio-Oxypyrazol
oder Thio-Antipyrin.

In seinen Eigenschaften zeigt das Bisthiopyrin einige Ähnlichkeit mit dem einfachen Thiopyrin. Es unterscheidet sich von demselben jedoch dadurch, dass es in Wasser sehr viel schwerer löslich ist. Die Lösung zeigt die für Thiopyrine charakteristische Reaktion,[1] dass sie mit schwefliger Säure einen orangegelben, krystallinischen Niederschlag gibt. Durch Halogen wird es in wässriger Lösung oxydiert, indem ein Trioxyd entsteht. In Chloroformlösung dagegen addiert es Chlor und Brom, und zwar treten an jeden Ring zwei Atome Halogen. Ebenso vereinigt es sich leicht mit Jodmethyl und Benzoylchlorid. Ferner zeigt

1) W. Moeller, Inaug. Diss. Rostock 1903, S. 10.

es auch die Eigenschaft, durch Destillation im Vakuum in eine isomere Verbindung, das Bis-1-phenyl-3-methyl-5-thiomethylpyrazol, überzugehen, wie es W. Moeller[1] bei den einfachen Thiopyrinen festgestellt hat.



Bis-1-phenyl-3-methyl-5-thiomethylpyrazol.

Dieses ist scharf von dem isomeren Bisthiopyrin durch seine stärker basischen Eigenschaften wie durch den viel tiefer liegenden Schmelzpunkt unterschieden. Durch Kaliumpermanganat in essigsaurer Lösung wird es zu einem Sulfon oxydiert.

Das Thio-Antipyrin ist in Wasser leichter löslich, und eine stärkere Base, als das Bisthiopyrin. Es fällt nicht, wie letzteres, aus essigsaurer Lösung wieder aus. Mit Eisenchlorid gibt es eine rotbraune Färbung.

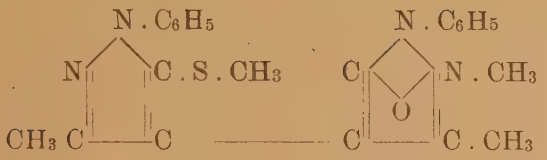
Mit oxydierenden Mitteln zusammengebracht, zersetzt es sich leicht, so dass ein Trioxyd nicht erhalten werden konnte. Ein Dibromid wurde durch Eintragen von Brom in eine Chloroformlösung der Verbindung, ein Jodmethylat durch Erhitzen mit Jodmethyl dargestellt.

Das Thio-Antipyrin konnte auch durch Destillation im Vakuum in ein Isomeres, das Pseudo-Thio-Antipyrin

---

1) Inaug. Diss. Rostock, 1903.

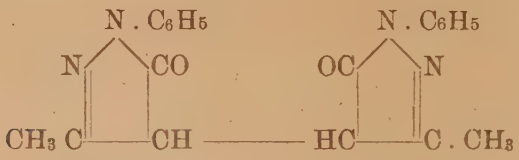
umgelagert werden, ohne dass der Antipyrinring verändert wurde:




aber auch dieses Isomere wurde durch oxydierende Mittel verharzt.

# Experimenteller Teil.

Als Ausgangsprodukt für die Darstellung des Bis-1-phenyl-2, 3-dimethyl-2, 5-thiopyrins diente das von Knorr[1] zuerst erhaltene Bis-1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolon.




Er erhielt dieses Pyrazolon durch Einwirkung von Jod auf das Silbersalz des Phenyl-methyl-pyrazolons, wobei unter Verkettung zweier Moleküle das Metall eliminiert wurde. Besser jedoch erhielt er es auf folgende Weise:

Ein Gemisch von 1 Teil Acetessigester mit zwei Teilen Phenylhydrazin wird im Ölbade oder auf freier Flamme so lange erhitzt, bis der Kolbeninhalt unter heftiger Dampfentwicklung plötzlich zu einer weissen Krystallmasse erstarrt. Diese wurde, um sie von überschüssigem Phenylhydrazin zu befreien, sorgfältig mit Alkohol ausgewaschen.

1) Ann. 238, 197,

Durch Kondensation von Phenylhydrazin und Acetessigester entsteht zunächst das Phenylmethylpyrazolon. Je ein Wasserstoffatom des Methylens desselben kann durch oxydierende Mittel leicht eliminiert werden, unter Zusammentritt zweier Moleküle dieses Pyrazolderivates. Am besten gelingt diese Oxydation beim Kochen mit Phenylhydrazin, das mit dem Phenylmethylpyrazolon nach der Gleichung

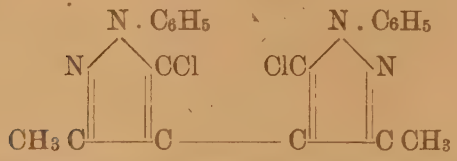
$$2\,C_{10}H_{10}N_2O + C_6H_8N_2 = C_{20}H_{18}N_4O_2 + C_6H_7N + NH_3$$

reagiert, indem es in Anilin und Ammoniak zerlegt wird. Es ist dabei nicht nötig, das Phenylmethylpyrazolon zu isolieren, sondern man kann nach obiger Darstellungsweise Phenylhydrazin direkt auf Acetessigester einwirken lassen.

Das gereinigte Produkt bildet ein glänzendweisses krystallinisches Pulver, das einen Schmelzpunkt nicht besitzt, sondern sich bei hoher Temperatur zersetzt.

Ebenso nun, wie die einfachen Pyrazolone sich durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid in Chlorpyrazole umsetzen liessen, gelang es auch, von dem Bis-Phenylmethylpyrazolon entsprechende Chlorpyrazole zu erhalten. Doch sind hier zwei Fälle möglich: einmal, dass das Phosphoroxydchlorid mit nur einem Pyrazolring reagiert und der andere unverändert bleibt, oder dass beide Sauerstoffatome mit je einem Wasserstoffatom austreten und zwei Chloratome in 5-Stellung eintreten. Beide Chlorpyrazole konnten auch erhalten werden.

**Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.**




Zur Darstellung dieses Körpers wurden 20 g Bisphenyl-methyl-pyrazolon mit 30 g Phosphoroxychlorid cr. 12 Stunden auf 170° erhitzt und das Reaktionsprodukt, um das überschüssige Phosphoroxychlorid zu zerstören, in viel Wasser gegossen. Es entsteht dabei eine feste krystallinische Masse, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol das reine Chlorpyrazol von obiger Zusammensetzung ergab.

Es bildet kleine weisse Nadeln, die bei 160° schmelzen. In Natronlauge ist es unlöslich, löslich in Alkohol und Chloroform, weniger leicht in Äther.

Ein salzsaures Salz bildet es nicht, ebenso kein Platindoppelsalz. Dagegen ist es in konzentrierter Salzsäure löslich, wird aber durch Wasser aus dieser Lösung wieder gefällt.

Die Elementaranalyse des Körpers wurde in einem mit Kupferoxyd und Bleichromat gefüllten Rohr ausgeführt.

I. 0,1915 g Substanz ergab 0,4435 g $CO_2$ und 0,0791 g $H_2O$.

II. 0,1148 g Substanz gab 0,2632 g $CO_2$ und 0,0454 g $H_2O$.

| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| C = 62,67 % | C = 63,16 %; | 62,53 % |
| H = 4,17 „ | H = 4,58 „; | 4,39 „ |

Die Stickstoffbestimmung nach Dumas mit Vorlagen von zwei Kupferspiralen ergab:

I. 0,1868 g Substanz ergaben bei 11° und 769 mm Druck 23,5 ccm Stickstoff.

II. 0,1960 g Substanz gaben bei 14° und 765 mm Druck 25 ccm Stickstoff.

| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| N = 14,62 % | N = 15,14 %; | 15,08 %. |

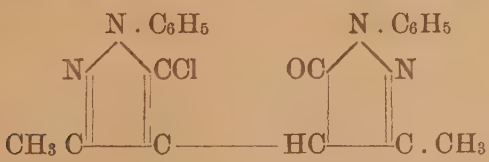
Zur Halogenbestimmung wurde die Substanz nach Carius mit rauchender Salpetersäure und Silbernitrat auf 200°—250° im Rohr erhitzt.

I. 0,1361 g Substanz ergab 0,1012 g Ag Cl.

II. 0,1402 g Substanz gab 0,1064 g Ag Cl.

| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| Cl = 18,53 % | Cl = 18,40 %; | 18,77 %. |

**Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-5-pyrazolon.**




Dieses Chlorpyrazol wurde ebenfalls durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das Bisphenylmethylpyrazolon erhalten. Nach dem Erhitzen des letzteren im Rohr auf 140—150° mit Phosphoroxychlorid zeigte sich nämlich, dass ein grosser Teil des Reaktionsproduktes nach dem Zerstören des überschüssigen

Phosphoroxychlorids durch Wasser sich in heisser Natronlauge auflöste. Nachdem die Natronlauge mehrmals erneuert war, bis eine Probe beim Zusetzen von Salzsäure keine Trübung mehr zeigte, wurden die vereinigten Filtrate mit Salzsäure neutralisiert und der entstehende flokige Niederschlag abfiltriert und mehrfach aus Alkohol umkrystallisiert. Das so erhaltene Chlorpyrazolpyrazolon schmilzt bei 240°, ist ausser in Alkohol löslich in Äther und Chloroform, ferner in konzentrierter Salzsäure, unlöslich in Toluol. Durch seine Löslichkeit in Natronlauge unterscheidet es sich scharf von Bischlorpyrazol und lässt sich leicht von demselben trennen.

Die Analysen ergaben folgende Werte:

Chlorbestimmung:

I. 0,1767 g Substanz gaben 0,0708 g Ag Cl.

II. 0,2134 g Substanz gaben 0,0852 g Ag Cl.

| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| Cl = 9,74 % | Cl = 9,91; | 9,87 %. |

Stickstoffbestimmung.

I. 0,1843 g Substanz ergaben bei 12° und 760 mm Druck 24,5 ccm Stickstoff.

II. 0,1563 g Substanz gaben bei 13° und 764 mm Druck 20,5 ccm Stickstoff.

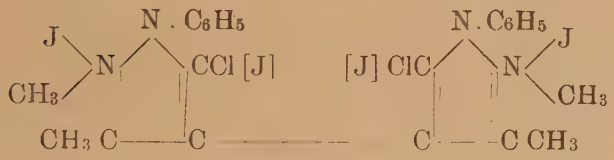
| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| N = 15,36 % | N = 15,78 %; | 15,78 % |

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1612 g Substanz gaben 0,3905 g $CO_2$ und 0,0732 g $H_2O$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| C = 65,64 % | C = 66,05 % |
| H = 4,66 „ | H = 5,04 „ |

**Jodmethylat des Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.**



Bringt man das Bisphenylmethylchlorpyrazol mit einem Überschuss von Jodmethyl zusammen und lässt die genannten Substanzen im Rohr cr. 4 Stunden bei 100 bis 110° aufeinander einwirken, so lagert sich an jedes Stickstoffatom ein Mol. Jodmethyl an. Der Röhreninhalt wurde nach der Reaktion in heissem Wasser gelöst. Das Jodmethylat fällt dann beim Erkalten in kleinen blättrigen, gelben Krystallen aus. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren wurde es rein weiss erhalten, doch färbt es sich beim Liegen an der Luft bald wieder gelb. Das Chloratom im Pyrazolkern wird bei der Einwirkung von Jodmethyl zum grossen Teil durch Jod ersetzt, doch war es mir nicht möglich, auch bei einem grossen Überschuss von Jodmethyl und längerem Einwirken das Chlor vollständig durch Jod zu ersetzen. Zahlreiche Analysen gaben niemals einen für das Jodmethylat des

Jodpyrazols stimmenden Wert. Der Schmelzpunkt schwankte und lag bei 210—215° unter Zersetzung. Das angelagerte Jod in der $J\,CH_3$ Gruppe kann direkt aus der wässrigen Lösung mit Silbernitrat gefüllt werden.

I. 0,2169 g Substanz gaben 0,1271 g AgJ.
II. 0,2244 g „ „ 0,1310 g „
III. 0,1521 g „ „ 0,0892 g „
IV. 0,1483 g „ „ 0,856 g „

Berechnet: J = 29,88 %

Gefunden:
I. 31,66 % J
II. 31,50 „ „
III. 31,69 „ „
IV. 31,20 „ „

Das Gesamthalogen wurde nach Carius bestimmt. Es gaben:

I. 0,1368 g Substanz 0,1448 g Halogensilber
II. 0,1181 g „ 0,1238 g „
III. 0,2301 g „ 0,2435 g „
IV. 0,3547 g „ 0,3709 g „

Berechnet auf 4 Jod: J = 59,76 %

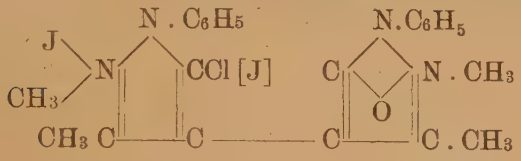
Gefunden: J =
I. 57,20 %
II. 56,64 „
III. 57,20 „
IV. 56,60 „

Das Halogensilber von Analyse No. IV. wurde mehrmals bis zur Gewichtskonstanz im Chlorstrom erhitzt und ergab einen Gewichtsverlust von 0,1232 g.

Daraus berechnet sich

48,21 % J; 3,8 % Cl.

## Jodmethylat des Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-antipyrins.



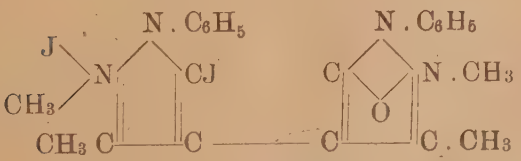
Diese Verbindung wurde erhalten bei der Einwirkung von Jodmethyl auf das Phenylmethylchlorpyrazol-Pyrazolon bei 100—110 ° im zugeschmolzenen Rohr.

Das Reaktionsprodukt ist in warmem Wasser sehr leicht löslich und wurde nach mehrmaligem Umkrystallisieren rein weiss erhalten. Auch hier ist das Chlor im Pyrazolkern teilweise durch Jod ersetzt worden, sodass keine auf obige Formel stimmende Analysen erhalten werden konnten, und der Körper ein Gemisch der Jodmethylate von Jodpyrazol und Chlorpyrazol darstellt Er ist in Alkohol und Wasser leichter löslich, als die entsprechende Verbindung von Bisphenylmethylchlorpyrazol.

Der Schmelzpunkt liegt bei 200—209 °. Die Analysen ergaben für das Jod in der Seitenkette durch direkte Fällung

I. 0,1472 g Substanz gaben 0,0612 g Ag J
II. 0,1086 g „ „ 0,0445 g „
III. 0,1641 g „ „ 0,0664 g „
IV. 0,3193 g „ „ 0,1294 g „

Berechnet für die Formel



1 J = 20,75 % [2 J = 41,50 %]

Gefunden:

| | I. | II. | III. | IV. |
|---|---|---|---|---|
| J = | 22,40 %; | 22,16 %; | 21,86 %; | 21,88 % |

Gesamthalogen nach Carius:

Es gaben

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| I. | 0,1266 g | Substanz | 0,0832 g | Halogensilber |
| II. | 0,1136 g | „ | 0,0749 g | „ |
| III. | 0,2668 g | „ | 0,1722 g | „ |

Berechnet für 2 J = 41,50 %

Gefunden:

| | I. | II. | III. |
|---|---|---|---|
| J = | 35,52 %; | 35,60 %, | 34,88 %. |

Das Halogensilber der letzten Analyse wurde im Chlorstrom bis zur Gewichtskonstanz erhitzt und zeigte einen Verlust von 0,0606 g.

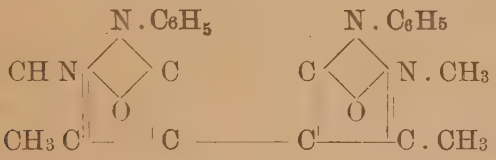
31,11 % J; 6,97 % Cl.

Dass in dieser Verbindung sich eine $CH_3$ Gruppe an das Stickstoffatom des Pyrazolringes addiert, also ein Antipyrinring entsteht, wurde auf folgende Weise bewiesen: Wie A. Michaelis und R. Pasternack[1] durch Einwirkung von alkoholischem Kali auf das Jodmethylat des Phenylmethylchlorpyrazols das Antipyrin erhielten, so entsteht nach meinen Versuchen bei derselben Behandlung des Jodmethylates vom Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol das bereits bekannte Bisantipyrin, welches von Knorr[1] durch Erhitzen von Bisphenylmethylpyrazolon mit Jodmethyl und Methylalkohol dargestellt wurde. — Wäre nun der

1) Ber. XXXIII, 2399.
1) Ann. 238 210.

Pyrazolonring des Bisphenyl-methylchlorpyrazol-5-Pyrazolons beim Behandeln mit Jodmethylat unverändert geblieben, so müsste bei dem Ersatz des Halogens mittelst alkoholischen Kalis ein Körper entstehen, der aus einem Antipyrin- und einem 5-Pyrazolonring besteht. Es wurde jedoch auch hier, wie oben, das Bisantipyrin erhalten, sodass bei der Anlagerung des Jodmethyls ein Antipyrinring sich gebildet haben muss.

Das entstandene Bisantipyrin von der Zusammensetzung $C_{22} H_{22} N_4 O_2$



ist unlöslich in Wasser, Alkali und Äther, schwer löslich in Alkohol und Toluol, leicht in Chloroform. Der Schmelzpunkt liegt bei 254°.

Die Umsetzung geschieht nach folgenden Gleichungen:

$$C_{22} H_{22} N_4 X_4 + 4\ KOH = C_{22} H_{22} N_4 O_2 + 4\ KX + 2\ H_2 O$$

und

$$C_{22} H_{44} N_4 OX_2 + 2\ KOH = C_{22} H_{22} N_4 O_4 + 2\ KX + H_3 O.$$

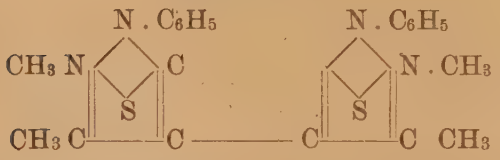
Die Stickstoffbestimmung ergab bei der Analyse das aus dem Jodmethylat das Bis-1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols erhaltenen Bisantipyrins 23 ccm Stickstoff bei 21° und 665 mm Druck von 0,1702 g Substanz.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| N = 14,87 % | N = 15,25 %. |

0,1489 g der aus dem Jodmethylat des Bisphenyl-methylchlorpyrazols-Antipyrin erhaltenen Bisthiopyrins ergaben bei 21° und 665 mm Druck 20 ccm Stickstoff.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| N = 14,97 % | N = 15,17 %. |

**Bis-1-phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol oder Bisthiopyrin.**



Bei der Darstellung dieser Verbindung aus dem Jodmethylat des Bis-1-phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols kommt es nicht darauf an, ob Jod oder Chlor im Kern enthalten ist, da alles Halogen durch Schwefel ersetzt wird. Man löst das Jodmethylat zu diesem Zweck in Alkohol und fügt nach und nach eine alkoholische Lösung von Kaliumsulfhydrat hinzu, bis die Flüssigkeit alkalisch bleibt, was man auch an der bleibenden Dunkelfärbung der Lösung erkennen kann. Das Kaliumsulfhydrat wirkt nach folgender Gleichung auf das Jodmethylat ein:

$$C_{22}H_{22}N_4J_4 + 4\,KSH = 4\,KJ + 2\,H_2S + C_{22}H_{22}N_4S_2.$$

Es entweicht also Schwefelwasserstoff, und es scheidet sich eine grosse Menge Jodkalium resp. Jodnatrium aus. Um die anorganischen Salze vollständig zur Fällung zu bringen, leitet man einen kräftigen

Strom von Kohlensäure ein. Nach dem Abfiltrieren und Auswaschen des Salzes mit absolutem Alkohol wird der Alkohol des Filtrates auf dem Wasserbade abdestilliert, der trockene Rückstand in viel Wasser gelöst und die Lösung mit Tierkohle gekocht. Nach dem Abfiltrieren derselben scheidet sich beim Erkalten das Bisthiopyrin in schönen weissen Krystallen ab, die nach nochmaligem Umkrystallisieren einen Schmelzpunkt — 236°—237° zeigten.

Das Bisthiopyrin ist schwer löslich in Wasser, leichter in heissem Alkohol und Chloroform, leicht löslich in verdünnter Salzsäure, unlöslich dagegen in Toluol und Äther.

In wässriger verdünnter Lösung gibt es mit Eisenchlorid eine gelbliche Färbung, mit schwefliger Säure zeigt es dieselbe Reaktion, wie das einfache Thiopyrin von A. Michaelis und H. Bindewald. Mit Platinchlorid gibt es ein Doppelsalz; auch ein salzsaures Salz fällt aus der Lösung des Bisthiopyrins in verdünnter Salzsäure aus, doch ist dieses sehr wenig beständig und zersetzt sich schon an der Luft. Mit Wasser gekocht, liefert es das Bisthiopyrin zurück.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,2250 g Substanz ergaben bei der Verbrennung 0,5357 g $CO_2$ und 0,1156 g $H_2O$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| C = 65,02 % | C = 64,93 % |
| H = 5,42 „ | H = 5,70 „ |

Stickstoffbestimmung.

0,2123 g Substanz gaben bei 23° unter 750 mm Druck 26,7 ccm Stickstoff.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| N = 13,79 % | N = 14,11 %. |

Schwefelbestimmung
nach Carius im Rohr bei 250—300°.

Es gaben

I. 0,1555 g Substanz 0,1739 g $BaSO_4$.
II. 0,2569 g „ 0,3003 g „

| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| S = 15,76 % | S = 16,05 %; | 15,36 %. |

**Platindoppelsalz des Bisthiopyrins.**
$C_{22} H_{22} N_4 S_2 (HCl)_2 PtCl_4 + 4 H_2 O$.

Wird das Bisthiopyrin in verdünnter Salzsäure gelöst und eine Platinchloridlösung hinzugefügt, so fällt das Salz als braunroter Niederschlag aus. Es konnte nicht krystallinisch erhalten werden, enthält 4 Moleküle Krystallwasser und besitzt keinen bestimmten Schmelzpunkt.

Krystallwasserbestimmung.

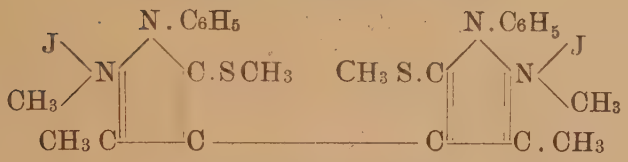
0,1641 g Substanz gaben, bei 105—110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, einen Verlust von 0,0133 g Wasser.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $H_2O$ = 8,11 % | $H_2O$ = 8,10 %. |

Dieselbe Menge Substanz wurde dann geglüht und ergab 0,0364 g Pt.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| Pt = 21,96 % | Pt = 22,18 %. |

**Jodmethylat des Bisthiopyrins.**



Dieses quaternäre Jodid wird leicht erhalten, wenn man das Bisthiopyrin mit der berechneten Menge Jodmethyl ungefähr eine Stunde lang am Rückflusskühler in methylalkoholischer Lösung erhitzt.

Nach dem Erkalten fällt man mit Äther und wäscht den Niederschlag zur Entfernung des überschüssigen Jodmethyls aus. Das gefällte Jodmethylat schmilzt bei 234°. Aus Wasser krystallisiert es mit zwei Molekülen Krystallwasser und schmilzt dann bei 154°.

Krystallwasserbestimmung.

0,1491 g der umkrystallisierten Substanz verloren beim Trocknen bei 100° 0,0076 g Wasser.

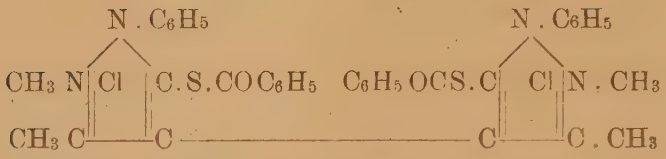
| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $H_2O$ = 4,95 % | $H_2O$ = 5,10 %. |

Jodbestimmung.

0,1866 g der wasserfreien Substanz ergaben 0,1195 g Ag J.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| J = 34,98 % | J = 34,61 %. |

**Chlorbenzoylat des Bisthiopyrins.**



Ebenso leicht wie Jodmethyl lagert das Bisthiopyrin Säurechloride an. So lässt sich an jeden Ring des Bisthiopyrins ein Molekül Benzoylchlorid addieren.

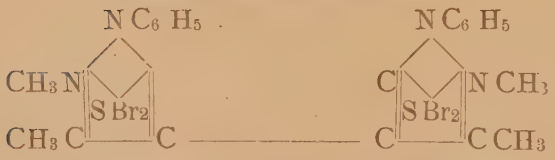
Zu dem Bisthiopyrin in Chloroformlösung wurde Benzoylchlorid zugesetzt und das entstandene Additionsprodukt mit Äther ausgefällt. Nach dem Abfiltrieren wurde es sorgfältig mit Äther ausgewaschen. Das Chlorbenzoylat ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform, unlöslich in Äther und Toluol. Es schmilzt bei 134°.

Chlorbestimmung.

0,2032 g Substanz gaben 0,0828 g Ag Cl.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| Cl = 10,33 % | Cl = 10,08 %. |

**Dibromid des Bisthiopyrins.**



Gegen Brom verhält sich das Bisthiopyrin analog dem einfachen Thiopyrin von A. Michaelis und Bindewald.

Das Bisthiopyrin wird in reinem Chloroform gelöst und ein Überschuss von Brom in Chloroformlösung hinzugefügt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms

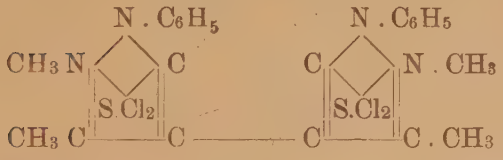
bleibt ein braunrotes Öl zurück, das nach längerem Stehen an der Luft allmählich fest wird. Dieses wird zerrieben und mit Chloroform ausgewaschen. Die Analyse ergab, dass an jedem Ring zwei Bromatome hinzugetreten waren. Da man dieses Tetrabromid jedoch nicht umkrystallisieren kann, haftet ihm leicht etwas Brom an. Der Schmelzpunkt liegt unscharf bei 131–134°. Es ist leicht löslich in Wasser, unlöslich in Chloroform und Äther.

Brombestimmung.

0,1985 g Substanz ergaben 0,2083 g Ag Br.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| Br = 44,08 % | Br = 44,65 %. |

**Tetrachlorid des Bisthiopyrins.**



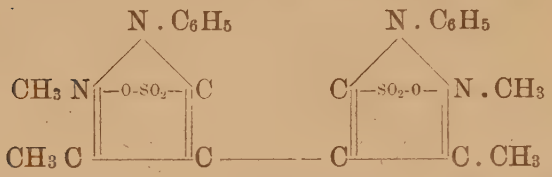

Diese Verbindung wurde hergestellt durch Einleiten eines Stromes trocknen Chlors in eine Lösung des Bisthiopyrins in reinem wasser- und alkoholfreien Chloroform. Nach längerem Einleiten trübt sich die Lösung, und es fällt ein gelber amorpher Niederschlag aus, der aber schon beim Abfiltrieren und Auswaschen mit reinem Chloroform aus der Luft Wasser anzieht. Nach längerem Stehen im Absauge-Exsikkator wurde er wieder fest. Der Schmelzpunkt konnte wegen der äusserst hygroskopischen Eigenschaften des Körpers nicht festgestellt werden und auch die Chlorbestimmung war durch diese Eigenschaft beeinflusst.

Chlorbestimmung.

0,1467 g Substanz gaben 0,1510 g AgCl.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| Cl = 25,91 % | Cl = 25,46 %. |

**Bis-1-phenyl-2,3-dimethyl-2,5-oxythiopyrazol.**




Dieses Trioxyd des Bisthiopyrins wurde erhalten durch Einleiten von Chlor in eine wässrige oder schwach essigsaure Lösung des Bisthiopyrins. Die Reaktion geht nach folgender Gleichung vor sich:

$$C_{22}H_{22}N_4S_2 + 12\,Cl + 6\,H_2O = 12\,HCl + C_{22}H_{22}N_4S_2O_6.$$

Der erhaltene krystallinische Niederschlag wurde aus verdünnter Essigsäure umkrystallisiert. Es bildeten sich kleine derbe Krystalle, die erst bei hoher Temperatur sich zersetzen, ohne zu schmelzen. Das Trioxyd ist schwer löslich in Wasser und Alkohol, leichter in Essigsäure.

Stickstoffbestimmung.

0,1705 g Substanz gaben bei 15° und 755 mm Druck 17 ccm Stickstoff.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| N = 11,16 % | N = 11,52 %. |

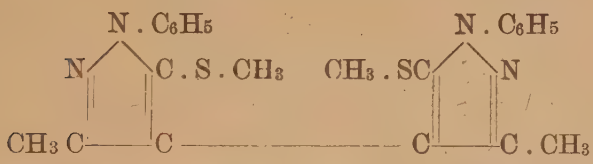
### Schwefelbestimmung.

Zur Bestimmung des Schwefels wurde die Substanz nach Carius 24 Stunden lang mit Salpetersäure auf 300° erhitzt.

0,1509 g Substanz gaben 0,1399 g $BaSO_4$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| S = 12,75 % | S = 12,73 %. |

### Bis-1-phenyl-3-methyl-5-thiomethylpyrazol oder Bispseudothiopyrin.



Gemäss dem Verhalten der Thiopyrinjodalkylate, beim Erhitzen Jodalkyl abzuspalten und in ein Isomeres des Thiopyrins überzugehen, konnte auch das Isomere des Bisthiopyrins erhalten werden. Wird nämlich das Jodmethylat des Bisthiopyrins im Vakuum destilliert, so geht bei über 200° ein dickflüssiges Öl über, das in der Vorlage zu einer festen Masse erstarrte; dabei war der Geruch des Jodmethyls bemerkbar. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren des Destillates aus verdünntem Alkohol wurde das Bispseudothiopyrin analysenrein erhalten.

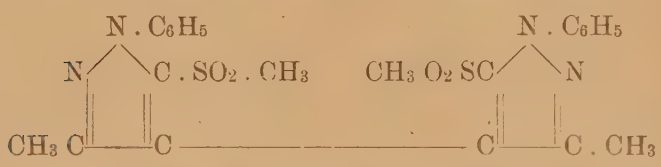
Der Schmelzpunkt liegt bei 124°. In Wasser ist es unlöslich, im Gegensatz zum Bisthiopyrin; löslich in Alkohol und mässig konzentrierter Salzsäure, aus der es beim Zusetzen von Wasser wieder ausfällt. Es ist also eine schwache Base.

Schwefelbestimmung.

I. 0,1998 g Substanz ergaben 0,2234 g $BaSO_4$.
II. 0,2375 g Substanz gaben 0,2676 g $BaSO_4$.

| Berechnet: | Gefunden: | |
|---|---|---|
| | I. | II. |
| S = 15,76 % | S = 15,36 %; | 15,48 %. |

**Bis-1-phenyl-3-methyl-5-dioxythiomethylpyrazol.**



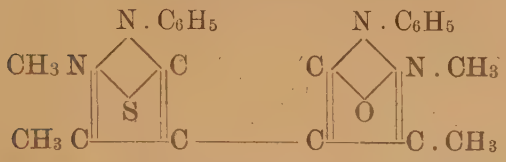
Das Bisphenylmethylthiomethylpyrazol lässt sich leicht zu einem Sulfon oxydieren. Es wird eine konzentrierte Lösung von Permanganat zu einer essigsauren Lösung des Bispseudothiopyrins so lange hinzugefügt, bis die entstehende Braunfärbung vollständig in rot übergegangen ist. Darauf wird der Kolbeninhalt einige Zeit am Rückflusskühler erhitzt und der entstandene Braunstein abfiltriert. Aus dem klaren Filtrate fällt sofort beim Erkalten das Sulfon in kleinen weissen Blättchen aus. Nach nochmaligem Umkrystallisieren zeigten dieselben den Schmelzpunkt 149°.

Schwefelbestimmung.

0,1649 g Substanz gaben 0,1644 g $BaSO_4$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| S = 13,62 % | S = 13,69 %. |

## 1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thio-oxypyrazol oder Thio-Antipyrin.



Einen Körper von dieser Zusammensetzung mit einem Thiopyrin- und einem Antipyrinring erhielt ich beim Behandeln des Jodmethylates vom Phenylmethylchlorpyrazol-Antipyrin mit Kaliumsulfhydrat. Die Darstellung geschieht in genau analoger Weise wie beim Bisthiopyrin.

Es krystallisiert in schön ausgebildeten Krystallen mit 2 Molekülen Krystallwasser.

Nach den Untersuchungen des Herrn Dr. Obarsky unter Leitung des Herrn Professor Dr. Geinitz im hiesigen mineralogischen Institut gehören die Krystalle dem monoklinen System an und sind von Flächen begrenzt die sich aus einem vorderen und seitlicheu Pinakoid, Vertikalprisma und zwei Hemipyramiden zusammensetzen. Die Auslösungsschiefe auf dem seitlichen Pinakoid beträgt 35°.

Das Thio-Antipyrin ist löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform; sehr leicht in verdünnter Salzsäure und Essigsäure, unlöslich in Toluol. Es ist eine stärkere Base, als das Bisthiopyrin, welches ebenfalls in Essigsäure löslich ist, beim Erkalten aber wieder ausfällt, während das Thio-Antipyrin gelöst bleibt.

In seinem Verhalten zu Eisenchlorid steht es zwischen dem Thiopyrin und Antipyrin. Während das

Thiopyrin mit Eisenchlorid eine vorübergehende Grünfärbung zeigt und das Antipyrin eine tief blutrote, wird das Thio-Antipyrin rotbraun gefärbt, doch verschwindet auch diese Färbung allmählich an der Luft.

Der Schmelzpunkt des Thio-Antipyrins liegt bei 224°.

Krystallwasserbestimmung.

0,9737 g Substanz gaben beim Erhitzen auf 100° einen Verlust von 0,0854 g Wasser.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $2\,H_2O = 8{,}43\,\%$ | $H_2O = 8{,}76\,\%$. |

Die weiteren Analysen wurden mit der trocknen entwässerten Substanz ausgeführt.

Schwefelbestimmung.

0,2130 g Substanz gaben 0,1295 g $BaSO_4$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $S = 8{,}21\,\%$ | $S = 8{,}35\,\%$. |

Stickstoffbestimmung.

0,1631 g Substanz gaben bei 20° und 758 mm Druck 21 ccm Stickstoff.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $N = 14{,}32\,\%$ | $N = 14{,}69\,\%$. |

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,2223 g Substanz gaben 0,5473 g $CO_2$ und 0,1204 g $H_2O$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $C = 67{,}52\,\%$ | $C = 67{,}15\,\%$. |
| $H = 5{,}62$ „ | $H = 6{,}01$ „ |

### Platindoppelsalz vom Thio-Antipyrin.

$C_{22}\,H_{22}\,N_4\,SO\,(HCl)_2\,PtCl_4 + 4\,H_2O$.

Das Thio-Antipyrin wird in verdünnter Salzsäure gelöst und Platinchloridlösung hinzugegeben. Der entstandene hellrote voluminöse Niederschlag wird mit verdünnter Salzsäure gut ausgewaschen und das Salz auf einem Tonteller getrocknet. Es hat 4 Moleküle Krystallwasser und zersetzt sich bei hoher Temperatur ohne zu schmelzen.

Krystallwasserbestimmung.

0,3213 g Substanz gaben beim Trocknen bei 105—110° einen Verlust von 0,0267 g $H_2O$.

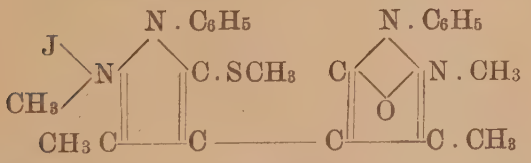
| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $H_2O = 8{,}25\ \%$ | $H_2O = 8{,}31\ \%$ |

Platinbestimmung.

0,2214 g getrocknete Substanz gaben beim Glühen 0,0532 g Platin.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| $Pt = 24{,}37\ \%$ | $Pt = 24{,}03\ \%$. |

### Jodmethylat des Thio-Antipyrins.




Diese Verbindung resultiert bei der Behandlung des Thio-Antipyrins mit Jodmethyl am Rückflusskühler in methyl-alkoholischer Lösung. Beim Hinzufügen von Äther, bis zur Trübung, zu der erhaltenen Lösung

setzten sich sternförmige Krystalle an den Wänden des Gefässes an. Diese, mit Äther mehrfach ausgewaschen, hatten den Schmelzpunkt von 192°.

Jodbestimmung.

0,2976 g Substanz gaben 0,1311 g Ag J.

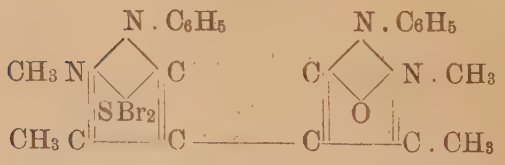
| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| J = 23,87 % | J = 23,81 %. |

### Chlorbenzoylat des Thio-Antipyrins.

In analoger Weise, wie an das Bisthiopyrin, wurde auch an das Thio-Antipyrin Benzoylchlorid angelagert. Es war jedoch dieser Körper so hygroskopisch, dass er nur nach längerem Liegen im Vakuum-Exsikkator zu einer harzigen Masse wurde, bei Herausnehmen aber sofort wieder zerfloss. Deshalb war es nicht möglich, die Eigenschaften dieses Chlorbenzoylates näher zu bestimmen. In Wasser und Alkohol löst es sich leicht auf.

### Dibromid des Thio-Antipyrins.

$C_{22}H_{22}N_4SOBr_2$.




Wird das Thio-Antipyrin in reinem Chloroform gelöst und Brom in Chloroformlösung hinzugefügt, so addieren sich zwei Atome Brom. Das im Absauge-Exsikkator zu einer braunroten Masse erstarrte Öl

wurde mit wasserfreiem Chloroform ausgewaschen. Es hinterblieb dann ein dunkelroter Körper, der bei 189° unter Zersetzung schmolz.

Brombestimmung.

0,2016 g Substanz gaben 0,1408 g Ag Br.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| Br = 29,16 % | Br = 29,72 %. |

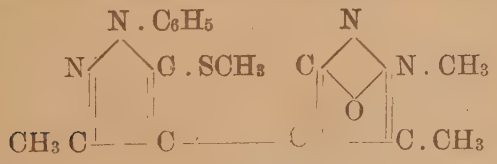
Der zu grosse Bromgehalt erklärt sich dadurch, dass dem Körper sehr leicht Brom anhaftet.

Ein dem Dibromid entsprechendes Dichlorid entzog sich der genaueren Untersuchung durch seine hygroskopischen Eigenschaften, wegen derer es nicht von der ihm anhaftenden Salzsäure befreit werden konnte.

Auch ein Oxydationsprodukt, wie das Trioxyd des Bisthiopyrins, konnte vom Thio-Antipyrin nicht erhalten werden.

Weder durch Einleiten von Chlor in wässriger Lösung, noch mit Permanganat in saurer Lösung gelangte ich zu einem Resultat. Auch Wasserstoffsuperoxyd in angesäuerter Lösung wirkte verharzend auf das Thio-Antipyrin ein.

**1-Phenyl-3-methyl-5-thiomethylpyrazol-antipyrin.**



Destilliert man das Jodmethylat des Thio-Antipyrins im Vakuum, so geht auch hier eine Umlagerung in ein isomeres Thio-Antipyrin vor sich; der Antipyrin-

ring bleibt dabei unverändert. Die Umlagerung vollzieht sich auch schon bei längerem Erhitzen des Thio-Antipyrins oder seines Jodmethylates im Vakuum über ihren Schmelzpunkt. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man das Pseudothio-Antipyrin in Krystallen, die bei 168° schmelzen. Diese sind unlöslich in Wasser, lösen sich aber in konzentrierter Salzsäure; leicht löslich auch in Alkohol und Chloroform. Mit Eisenchlorid zeigte sich nur eine sehr schwache Grünfärbung.

Schwefelbestimmung.

0,1517 g Substanz gaben 0,0928 g $BaSO_4$.

| Berechnet: | Gefunden: |
|---|---|
| S = 8,21 % | S = 8,40 %. |

Oxydationsmittel wirkten alle verharzend auf das Pseudothio-Antipyrin ein, sodass es mir nicht gelang, ein Sulfon daraus zu erhalten.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Landes-Universität Rostock auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesem meinem hochverehrten Lehrer für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse, sowie für die mir freundlichst erteilten wertvollen Ratschläge meinen herzlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.